

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

310

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

ZAKY HADDAD

né le 27 janvier 1938, au Caire

Présentée et soutenue publiquement le

1964

LA MUCOVISCIDOSE, MALADIE MOLECULAIRE ?

ASPECTS PATHOGENIQUES NOUVEAUX

Président :

M. ETIENNE BERNARD

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

ZAKY HADDAD

né le 27 janvier 1938, au Caire

Présentée et soutenue publiquement le

LA MUCOVISCIDOSE, MALADIE MOLECULAIRE ?

ASPECTS PATHOGENIQUES NOUVEAUX

Président :

M. ETIENNE BERNARD

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



1-1-1964

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DEGOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	MILLIEZ (P.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	LENÈGRE (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	BROUET (G.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	BARIÉTY (M.)
Cliniques obstétricales	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	KOURILSKY (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	DEBRAY (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	GENNES (L. de)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	DEROT (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DAVID (M.)
Clinique de pneumo-ptysiologie (Laennec)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MERGER (R.)
Clinique stomatologique (Pitié)	VARANGOT (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	RENARD (G.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	AUBRY (M.)
Clinique toxicologique	LELONG (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	MARIE (J.)
Séméiologie médicale	BERNARD (E.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	MICHAUX (L.)
Clinique urologique (Necker)	COSTE (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DECHAUME (M.)
	ROUX (M.)
	LEMAIRE (A.)
	GAULTIER (M.)
	PADOVANI (P.)
	DOMART (A.)
	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) GOUNAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUIGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHTER (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONAGGI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)	Pathologie médicale	
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.)		
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A L'EGYPTE,

J'y suis né,
et l'on me refusa le droit d'y vivre.

A la FRANCE,

ma première seconde Patrie
qui m'accueillit et m'instruit.

A L'AMERIQUE,

mon ultime seconde Patrie
qui m'offrit le droit d'exercer
la Médecine.

A mes Parents

En témoignage de ma reconnaissance
pour leur bonté et leur vaillance, dans
les moments difficiles. Sans leur
amour rien n'eut été possible.

A ma Femme,

Pour son soutien fidèle
dans mon "odyssée médicale"

A Monsieur le Professeur ETIENNE BERNARD

qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé ISRAEL

En témoignage de ma reconnaissance
pour ses précieux conseils.

To Dr. Benjamin LANDING

Professor of Pediatric Pathology
University of South California

Who guided my first steps and
initiated me to the secrets of
pediatric pathology.

Might he find here, a modest token
of my immense gratitude.

A Mademoiselle CHAINTREUIL, .

qui par sa bonté et sa compréhension
eut raison de l'administration, et per-
mit le soutien rapide de cette thèse.

DEFINITION

La maladie fibro-kystique du pancréas est une maladie généralisée, héréditaire affectant surtout enfants, adolescents et jeunes adultes. La maladie s'étend à toutes les glandes exocrines. Les anomalies comprennent :

1 - une augmentation nette de la concentration des électrolytes dans la sueur, moins marqué dans la salive et les larmes.

2 - une altération de la structure chimique et des propriétés physico-chimiques des sécrétions muqueuses au niveau du liquide duodénal, de l'arbre bronchique et probablement à travers de tous les échelons de l'organisme.

3 - une augmentation du taux de sécrétion de la parotide.

Le dénominateur commun responsable de la dysfonction des glandes exocrines, probablement de toutes, et par conséquent la pathogénèse de cette affection restent jusqu'à ce jour inconnus.

On s'entend pour reconnaître que la lésion primaire, à l'origine de cette maladie, quelle qu'en soit la nature, est transmise génétiquement probablement sur le mode récessif.

Elle est actuellement reconnue comme une des affections chroniques les plus fréquentes de l'enfance et de l'adolescence.

Dans sa forme classique (homozygotique) il y a pneumopathie chronique, insuffisance pancréatique, élévation anormale des électrolytes dans la sueur, avec, enfin parfois cirrhose du foie. Nous réalisons pleinement maintenant que l'atteinte de l'un ou de l'autre des organes du système glandulaire exocrine, les plus fréquemment touchés dans cette affection, est caractéristique de la maladie fibro-kystique, et donne naissance à plusieurs variantes sur un même thème, les formes cliniques de la maladie.

Aux U.S.A. actuellement, la maladie fibro-kystique du pancréas est invoquée comme l'étiologie de presque toutes les affections pulmonaires chroniques (non tuberculeuses) de l'enfance accompagnées d'insuffisance pancréatique.

On la retrouve avec la même fréquence à l'origine de plusieurs cirrhoses du foie avec hypertension portale dans l'enfance.

Bien que dans le passé cette affection fut l'apanage de l'enfance, on la voit maintenant chez les adolescents et adultes jeunes, porteurs de cette maladie depuis leur plus tendre enfance et survivants de ce fléau.

A la suite de développements récents en cette matière, on tente aujourd'hui d'établir des rapports entre la maladie et les pneumopathies de l'adulte d'une part, et les troubles gastro-intestinaux d'autre part.

Tableau I

MALADIE FIBROKYSTIQUE DU PANCREAS

MALADIE GENERALISEE

LESION PRIMAIRE INDETERMINEE

A TRANSMISSION GENETIQUE

Dysfonction des glandes exocrines

1 - Anomalies électrolytiques de la sueur, salive, larmes.

Composition électrolytique anormale du produit,
des glandes sudoripares,
salivaires,
lacrinales.

chimiques

2 - Anomalies des sécrétions muqueuses.

physico-chimiques

3 - Augmentation du taux de sécrétion de la parotide

ATTEINTE ORGANIQUE

poumons, pancréas, foie, glandes sudoripares, autres glandes apocrines.

Symptomatologie

multiples

cliniques

manifestations

A - PNEUMOPATHIE CHRONIQUE

B - MALABSORPTION intestinale due à l'achylie pancréatique

C - DYSREGULATION thermique type "coup de chaleur" due à la déperdition sodique massive par transpiration.

D - CIRRHOSE DU FOIE

DIAGNOSTIC

1 - Elévation des électrolytes dans la sueur (test principal).

2 - Broncho-emphysème obstructif et broncho-pneumonie chronique aux R.X.

3 - Absence de ferments pancréatiques (par tubage duodénal).

4 - Antécédents familiaux.

PRONOSTIC

- L'atteinte pulmonaire domine le tableau clinique et détermine le sort du malade.

- C'est une pneumopathie chronique fréquemment progressive se terminant souvent par la mort dans l'enfance.

HISTORIQUE

Animé du zèle de l'historien, le chercheur, en glanant, peut remonter jusqu'en 1650 pour retrouver, dans un manuscrit de GLISSON, daté de la même année, une toute première référence à la maladie qui nous occupe.

Le manuscrit est intitulé : "De rachitide sine morto pueril que vulgo the rickets dicitur" et il contient une description d'une cirrhose "squirrhe" pancréatique accompagnée de rachitisme.

Poursuivant les recherches historiques, on retrouve dans une édition originale des "Observations Medicae Rariores", éditée en 1572 à Amsterdam, une observation en flamand de GERALDI BLASII (BLASIUS) 1670, où il rapporte le cas d'un enfant de 9 ans mort de cirrhose pancréatique avec dénutrition sévère.

Les premières descriptions d'enfants présentant des symptômes attribués alors à une insuffisance pancréatique, remontent à Claude BERNARD, et à sa découverte quant à l'importance du pancréas dans la digestion, en 1846.

La première description de l'ileus méconial remonte à 1905 avec l'observation faite par LANDSTEINER d'un nouveau-né décédé à la suite d'une étrange maladie qui présentait à l'autopsie une occlusion intestinale et une lésion histologique évoquant la fibrose kystique du pancréas, laissant toutefois intacts les îlots de Langerhans.

Ensuite KNAUER, dans sa bibliographie, revoit les cas de fibromatose pancréatique avec formation de kystes, rapportés successivement par GRUBER, TENSCHER, RUMBER, WORM, PASSINI, GROSS, GURGHARD, et HESSE e SAPHYR.

En 1919 PASSINI trouve une lésion qu'il appelle dégénérescence kystique du pancréas à l'autopsie d'un enfant ayant présenté lors de son vivant tous les signes du syndrome coeliaque et mort de broncho-pneumonie.

Mais ni PASSINI ni les autres ne font mention des lésions pulmonaires observées depuis dans la maladie.

Peut être la première description sans équivoque de la maladie reconnue maintenant comme maladie fibro-kystique du pancréas fut fournie par CLARK et HADFIELD en Angleterre en 1924.

Les signes cliniques présentés par leur malade ne prêtent à aucune confusion et sont associés à une lésion du pancréas typique de la maladie avancée et retrouvée à l'autopsie.

De plus, ces auteurs ne furent point induits en erreur par la ressemblance superficielle entre les symptômes de leur malade et ceux de la maladie coeliaque alors connue. Ils affirmèrent même que le diagnostic différentiel n'était point soutenable au clinicien chevronné.

Margaret HARPER d'Australie rapporte en 1930 le cas de deux malades chez lesquels elle crut reconnaître la même maladie que celle décrite par CLARK et HADFIELD. Son intérêt et sa curiosité méritent d'être mentionnés ici car sa persistance la conduisit à rapporter un plus grand groupe, plus tard, en 1938.

En 1936, FANCONI en Suisse, publia l'observation de deux enfants décédés à la suite d'une maladie "nouvelle" associant les symptômes d'insuffisance pancréatique à ceux d'une pneumopathie chronique.

Sur les données anatomo-pathologiques, il propose le nom de "fibrose kystique du pancréas".

Cette observation, ainsi que celle de KARTAGENER et DEBRE d'un cas de bronchiectasie avec malformation congénitale du pancréas et des bronches, ne suscitèrent que peu d'attention et l'on dut attendre 1938 pour que la maladie fibro-kystique du pancréas fut reconnue comme une entité anatomo-clinique distincte à la suite de la première description globale de la maladie par Dorothy ANDERSEN à New-York.

Les opinions semblent diverger quant à la reconnaissance de la réalisation la plus importante dans le domaine de cette maladie, de la première description de la maladie ou de la première observation, conduisant à son identification universelle.

Dans le cas de la maladie fibro-kystique du pancréas, il n'y a point de doute que c'est la description de la maladie par Dorothy ANDERSEN qui réussit à susciter tout l'intérêt porté depuis à cette affection.

Vinrent ensuite les observations faites par BLACKFAN et MAY de Boston et celles de HARPER en Australie.

En 1944, FARBER avança qu'une sécrétion muqueuse défectueuse à tous les niveaux de l'organisme pourrait expliquer plusieurs des symptômes composant ce syndrome. Il suggéra qu'on le dénommat : "Mucoviscidose" ou mucopolyviscidose.

Cette appellation fut reprise par SCHWACHMAN et BODIAN en Angleterre qui la rebaptisa "Mucose".

En 1953, DI Sant'AGNESE découvrit qu'une lésion était présente et retrouvée de façon constante, au niveau des glandes sudoripares, et se traduisant par une élévation de la concentration de Na et Cl au niveau de la sueur. Enfin il démontra de façon irréfutable l'altération de la sécrétion des glandes salivaires et plus récemment des glandes lacrimales.

Il fut évident, à la suite de ces travaux, que la maladie fibro-kystique du pancréas était en réalité une maladie généralisée, dans laquelle toutes les glandes exocrines étaient atteintes, qu'elles fussent ou non à sécrétion muqueuse.

En 1959-60, KOCH étudia la forme adulte, au test de sueur positif chez les bronchitiques chroniques récidivants, emphysémateux et bronchiectasiques.

En 1960 et 61, Etienne BERNARD et son équipe menèrent une enquête parmi 115 emphysémateux étudiés au moyen du test de la sueur, pour montrer l'existence d'une différence considérable entre le pourcentage des ulcéreux parmi les emphysémateux à test de sueur positif et négatif (22 % contre 1,3 %) montrant ainsi que la coexistence de la mucoviscidose avec le broncho-emphysème d'une part et l'ulcère gastro-duodénal d'autre part traduit sans doute l'expression d'une même tare génétique entraînant à la fois la sclérose des glandes muqueuses des appareils respiratoire et digestif.

Enfin, en 1961, ISRAEL et DEBRIS rapportent l'association de la maladie fibro-kystique du pancréas au diabète sucré chez les enfants plus âgés, dont la maladie est déjà avancée. On voit ainsi le polymorphisme de cette affection qui retient encore le nom de "maladie fibro-kystique du pancréas, bien que le processus ne soit point limité au seul pancréas, cet organe y étant fréquemment mais non obligatoirement affecté.

Aussi et jusqu'à ce qu'une étiologie précise soit trouvée, la dénomination primitive peut être conservée, tout en réalisant les limitations qu'elle implique.

oOo

FREQUENCE

Avec nos connaissances plus avancées de cette maladie, la plus longue survie obtenue grâce aux agents antibiotiques électifs nouveaux, avec la meilleure connaissance des besoins nutritionnels et enfin par des moyens de diagnostic plus sélectifs, un plus grand nombre d'enfants sont reconnus comme porteurs de la maladie fibro-kystique du pancréas dans les centres médicaux à travers le monde.

La majorité des enquêteurs aux U.S.A. s'accordent pour évaluer la fréquence de la maladie dans sa forme classique (homozygotique) à 1 pour 1000 naissances, des pourcentages plus bas sont exprimés dans quelques statistiques.

Le facteur racial est frappant. La maladie affecte également tous les groupes de race caucasienne blanche, mais elle est rare chez les Noirs. A ce jour, un seul cas est rapporté chez un Mongolien.

UCHIDA souligne la rareté de la maladie chez les habitants des pays chauds où il semble se produire une sélection avec résistance à ce gène.

Les individus porteurs du gène (hétérozygote) peuvent constituer jusqu'à 2 % de l'entière population, ils peuvent être entièrement asymptomatiques ou être dépistés dans le cadre d'une enquête systématique, grâce au "test de la sueur". Dans certains cas, on observe seulement une atteinte pulmonaire légère. Il y a toutes les raisons de croire que des cas intermédiaires présentant un tableau incomplet ou des signes d'atteinte légère peuvent exister.

GENETIQUE

Le dénominateur commun de cette affection étendue à tout le système exocrine muqueux et par conséquent la lésion primaire de la maladie fibro-kystique du pancréas est une inconnue.

Les spéculations quant à sa nature ont suivi des voies diverses, troubles de la fonction neuro-végétative, et l'absence d'un ferment ou erreur du métabolisme, ont été tour à tour proposés pour expliquer cette affection généralisée.

Quelle qu'en soit la nature, on s'entend pour dire que la maladie semble être transmise génétiquement, bien que l'on ignore le mécanisme de transmission. Dans diverses études publiées dans le passé, avant la mise au point du test de la sueur et ses implications génétiques, quelques auteurs, notamment CARTER, GOODMAN et REED et STEINBERG, concluent qu'un gène récessif unique, à l'état homozygote, était responsable de la forme classique (à manifestation clinique complète) de la maladie.

ANDERSEN et HODGES ne souscrivent point à cette opinion sans toutefois offrir d'autre explication.

Plus récemment et depuis la mise au point du test de la sueur qui permet le dépistage d'au moins quelques hétérozygotes HSIA et CHILDS ont réaffirmé la transmission sur le mode autosome récessif.

De plus CHILDS suggère qu'il pouvait y avoir plusieurs gènes apparentés influençant l'expression de l'un l'autre. Des enquêtes récentes par Karl BASS en Allemagne, au contraire, le font conclure en faveur d'une transmission sur le mode autosomique dominant.

Le problème ne peut être tranché sur les données dont on dispose à présent, toutefois quelques arguments peuvent être cités en faveur de la théorie (hypothèse) de transmission sur le mode récessif.

La fréquence de la maladie dans sa forme clinique manifeste parmi collatéraux est de 25 % (1 pour 4). On doit reconnaître toutefois, que dans plusieurs familles, la fréquence de la maladie parmi les collatéraux est bien plus grande que 25 %. On peut mettre celà sur le compte de la coïncidence seule, à moins que celà n'indique la présence de quelque autre facteur influençant l'expression génétique.

De plus, dans plusieurs cas, des mères d'enfants atteints de la maladie et nés d'un premier mariage, se remarièrent et aucun de leurs enfants nés du 2^e mari, présumé non porteur du trait ne fut affecté.

Jusqu'à un certain point, c'est une question de terminologie qui ne doit pas influencer la considération de ce problème.

En faveur de la transmission de ce gène sur un mode autosomique dominant, on souligne que les parents des sujets atteints de la maladie pouvaient manifester quelque expression des troubles exocriniens, soit par une élévation du taux des électrolytes dans la sueur ou par une affection pulmonaire chronique légère.

Il est maintenant reconnu, toutefois, que des sujets hétérozygotes, d'une maladie à transmission récessive (par exemple galactosémie, drépanocytose, etc....) peuvent manifester partiellement la lésion de base, qui devient totalement manifeste chez ces homozygotes porteurs du gène récessif.

Ainsi, supposons que le gène dans la maladie fibro-kystique du pancréas est transmis sur le mode autosomique récessif et que les malades qui sont homozygotes de ce gène sont les seuls à avoir toutes les manifestations du syndrome à savoir pneumopathie chronique, acylie pancréatique et élévation du taux des électrolytes dans la sueur.

Ce postulat assume ainsi l'existence d'hétérozygotes parmi les ascendants, collatéraux et tous autres parents des malades, connus, de même peuvent être porteurs hétérozygotes des individus membres d'une famille dans laquelle, par chance, aucun cas de maladie fibro-kystique du pancréas n'a été déclaré.

Si la maladie fibro-kystique du pancréas est transmise sur le mode récessif et sa fréquence estimée à 1 pour 1.000 naissances, il s'ensuit qu'environ 1/20^e de la population doit être porteur du gène récessif.

Ceci peut paraître excessif à ceux qui ne sont point initiés aux mystères de la génétique. Cependant il a été montré à maintes reprises que la population normale regorge de porteurs de gènes mutants récessifs qui sont masqués à l'état hétérozygote par leurs allèles normaux.

Comme il n'y a point de preuve que les hétérozygotes de la maladie fibro-kystique du pancréas ont une plus grande survie et une capacité plus grande de reproduction que celles de la population générale, on en a assumé que le gène de la maladie fibro-kystique du pancréas est doué d'un taux de mutation plus élevé.

Enfin, il est intéressant de noter, comme le montre IPIE que les chromosomes des sujets atteints de la maladie semblent normaux en nombre et en caractère, que ce soit les chromosomes déterminant le sexe ou les autosomes.

IPIE opine que le trait transmissible de la maladie fibro-kystique du pancréas est situé à un niveau génique et non somatique dans le chromosome.

PATHOGENIE

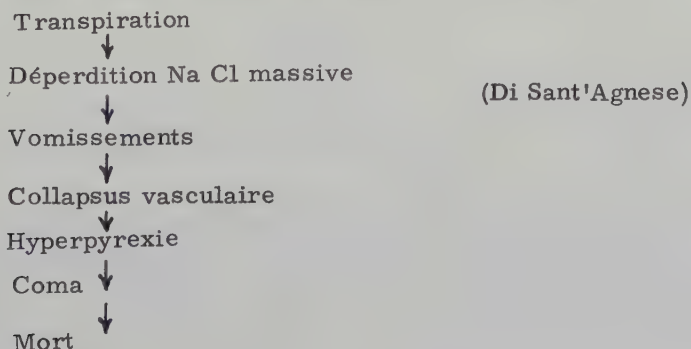
La pathogénie de la maladie fibro-kystique du pancréas avec ses multiples et diverses manifestations n'est pas connue puisque le défaut génétique n'a pas encore été identifié.

Cependant des études récentes portant sur la concentration électrolytique de la sueur, ont révélé une différence fondamentale entre les individus homozygotes et ceux porteurs hétérozygotes du gène de la maladie.

Cette différence réside dans la concentration de l'ion Na et de l'ion Cl dans la sueur de ces sujets, en réponse à un stress.

Ainsi les sujets hétérozygotes (connus ou probables) peuvent excréter des niveaux anormalement élevés de Na et Cl dans la sueur, sans toutefois perdre leur capacité de conserver le sel en la concentration de Na et Cl dans la sueur jusqu'à des valeurs normales, sous l'effet d'un stress (restriction chlorée sodique, administration de corticoïdes, climat chaud).

Par contre les sujets atteints de maladie fibro-kystique du pancréas avec toutes ses manifestations (homozygotes) ont perdu cette capacité de retenir le sel et sous l'effet d'un stress souffrent une déperdition chlorée sodique excessive à travers la sueur.



Plus récemment, on a mis en évidence dans le contenu duodénal des sujets atteints de maladie fibro-kystique du pancréas une mucoprotéine de structure chimique anormale aisément dénaturée et rendue insoluble.

Cette découverte peut suggérer une étiopathogénie expliquant les symptômes courants de la maladie, si l'on assume qu'une telle muco-protéine anormale est présente dans toutes les sécrétions des glandes exocrines, l'altération du milieu physico-chimique en résultant pourrait bien déterminer une précipitation irréversible des mucoprotéines, dans des organes tels que le pancréas, le foie, les bronches, mettant en branle le cycle des événements cliniques.

Les études faites sur la substance obtenue à partir des bronches de sujets atteints de la maladie, suggèrent un rapport possible entre le taux des électrolytes, la sécrétion de glandes exocrines et le caractère du mucus (des mucosités) dans cette maladie, ces études tendent à montrer que le Na et le Ca jouent un rôle significatif en ce qui concerne les propriétés physico-chimiques des mucosités dans la maladie fibro-kystique du pancréas.

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

On retrouve fréquemment le staphylocoque doré à coagulase positive dans les voies respiratoires des fibro-kystiques.

A l'aube de l'ère antibiotique, cet organisme était retrouvé de façon courante, seul ou prédominant dans les cultures du naso-pharynx, crachat, et poumons à l'autopsie.

La flore naso-pharyngienne a quelque peu changé par suite de l'antibiothérapie et l'on retrouve d'occasion le pyocyanique, le proteus, et Klebsiella. Toutefois le staphylocoque doré reste responsable de l'infection de base.

HUANGVAN LOON et SHUY, en 1961, étudièrent la flore bactérienne du tractus respiratoire dans 38 cas de fibro-kystiques. Une étude comparative de sujets non fibro-kystiques servit de témoin.

Ces études révélèrent une nette augmentation de fréquence du staphylocoque doré dans les prélèvements de la gorge et des sécrétions bronchiques chez les fibro-kystiques alors que le Pyocyanique prédominait dans tous les sites de l'arbre respiratoire chez ces sujets.

Chez les sujets témoins, porteurs d'infection broncho-pulmonaire chronique, mais non fibro-kystiques il y avait à la culture nettement moins de pathogènes isolés.

Le pneumocoque et l'hémophilus influenza furent notés avec une plus grande fréquence chez les non -fibro-kystiques.

Un total de 251 souches, de staphylocoque doré furent isolés à partir de prélèvements naso-pharyngés et bronchiques de sujets atteints de maladie fibro-kystique du pancréas et non fibro-kystiques. La lysotypie ne montra point de différence quant à la

distribution du type phagique des staphylocoques dans tel ou tel groupe.

Des antibiogrammes pour 12 antibiotiques furent effectués sur un total de 101 souches de staphylocoque doré isolé à partir de sécrétions bronchiques et sur 109 souches obtenues à partir des prélèvements naso-pharyngés, chez des sujets fibrokystiques.

Aucune différence significative ne fut trouvée quant à la sensibilité des différents lysotypes isolés à l'exception du type 80/81 hautement résistant à la pénicilline, la strepto et la terramycine.

Toutes les souches de staphylocoque doré testées se révélèrent hautement sensibles à la bacitracine, ristocétine, vancomycine et novobiocine. Elles étaient modérément susceptibles à la néomycine, oléandomycine, érythromycine, chloramphénicol, et kanamycine par ordre décroissant.

L'antibiogramme effectué sur un total de 70 souches de pyocyanique pour 2 antibiotiques révéla une nette résistance de ces organismes aux antibiotiques testés : seuls la polymyxine, néomycine et oxytétracycline étaient effectifs contre quelques souches.

Il fut ainsi démontré que chez les fibrokystiques le tractus respiratoire était en proie à l'infection par n'importe quel lysotype ou type phagique de staphylocoque et que la résistance à cette infection ne semble point être moindre quel que soit l'organe ou système.

Les fibrokystiques ont ainsi un taux élevé de γ -globulines en fait nettement élevé par rapport au degré de l'atteinte pulmonaire.

De plus, des études récentes révèlent que chez la plupart des fibrokystiques le taux d'anticorps antistaphylococciques est nettement plus élevé que chez les sujets témoins.

On peut donc en inférer que les mécanismes de production d'anticorps chez ces malades sont préservés.

L'association de la maladie fibrokystique et du staphylocoque doré au niveau de l'arbre respiratoire est tellement constante et frappante qu'elle suggère une anomalie métabolique de la sécrétion pulmonaire chez les fibrokystiques qui serait responsable de l'invasion fréquente par cet organisme.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La maladie fibrokystique du pancréas est une affection familiale généralisée engendrant des altérations morphologiques au niveau de presque tous les organes dans un cas ou l'autre. La lésion primitive la plus constante et la plus caractéristique se retrouve dans les glandes exocrines.

D'après les conceptions actuelles, toutes les glandes exocrines sont atteintes dans leur fonction bien que certaines soient en apparence normales, étudiées par les méthodes histologiques et histochimiques ordinaires.

Le degré d'altération morphologique varie grandement d'un cas à l'autre.

En fonction des altérations, les glandes exocrines peuvent être rangées en 3 catégories selon les données morphologiques et chimiques :

1 - Celle dans laquelle la sécrétion précipite ou coagule pour former des concrétions éosinophiles dans les glandes et leurs canaux excréteurs avec obstruction gênant l'écoulement des sécrétions.

Parmi les glandes affectées de la sorte se trouvent les acini pancréatiques, les glandes intestinales, les canalicules biliaires intra-hépatiques, la vésicule biliaire, les glandes prostatiques et la glande salivaire sous-linguale.

2 - Celle dans laquelle les glandes semblent être en état d'hyper-sécrétion, souvent avec distension des canaux mais sans moulage de la glande ou formation de "cylindres moulants"

Les glandes muqueuses de l'arbre trachéo-bronchique et des voies respiratoires supérieures ainsi que les glandes de BRUNNER (duodénale) appartiennent à cette catégorie

3 - Les glandes séro-muqueuses (mixtes) ou séreuses pures, ne témoignent d'aucune altération morphologique au microscope ordinaire mais produisent une sécrétion anormale, à haute teneur en électrolytes.

Les glandes salivaires séreuses, les glandes sudoripares et lacrimales sont représentatives de cette dernière catégorie.

PANCREAS

Les altérations du pancréas furent les premières à être reconnues, elles sont des plus constantes et ont valu à la maladie son nom.

L'évolution de la lésion fut étudiée par William BLANC et Dorothy ANDERSEN dans une série de cas décédés à des âges divers s'échelonnant de quelques jours à quelques années.

Le sujet le plus jeune (réalisant les critères du Dg⁺) sur lequel on pouvait porter un diagnostic positif était un enfant né au 7^e mois de grossesse et décédé des suites d'un ileus méconial à l'âge de 15 jours.

Les acini et les îlots étaient bien formés. Toutefois chaque acini contenait un moule de substance eosinophile compacte.

Au stade suivant, chez les nouveaux nés à terme, expirant à la suite de l'ileus méconial, on peut voir des moules dans la lumière des acini et les cellules acineuses sont irrégulières et présentent une prolifération irrégulière.

Quelques moules peuvent être exprimés dans les canaux, accompagnés d'une sécrétion qui semble avoir précipité en atteignant les canaux.

Quelquefois l'on peut observer des masses arrondies faites d'anneaux concentriques et de cristaux irradiant.

Les canaux petits et grands sont distendus par cette substance.

Les canaux principaux de WIRSUNG et de SANTORINI peuvent être perméables, contenir des concrétions ou encore être obstrués par du tissu fibreux produit par l'organisation des sécrétions stagnantes.

Le tableau reconnu comme caractéristique de la maladie est réalisé aux environs du 2^e mois, il demeure présent jusqu'à la 2^e année ou plus tard.

Les canalicules intra-lobulaires se sont alors élargis pour former des kystes. Plusieurs acini sont atrophiés et il s'est alors constitué une fibrose diffuse, intra et inter-lobulaires avec infiltration leucocytaire en quantité variable.

Les îlots de LANGERHANS semblent être épargnés.

A l'âge d'environ un an, on voit du tissu adipeux infiltrant les cloisons inter-lobulaires. Après plusieurs années, le pancréas ne consiste plus qu'en quelques zones de tissu fibreux avec çà et là des îlots de LANGHERANS, un petit nombre d'acini et quelques kystes tout ceci séparé par de larges zones de tissu adipeux.

Parfois, le contenu d'un kyste se calcifie. Dans quelques cas le tissu adipeux est rare et des zones de fibrose ainsi que le parenchyme glandulaire restant se condensent pour former une petite masse.

Il n'est point surprenant qu'un diabète fasse parfois son apparition, chez des sujets d'âge plus avancé.

Le processus entier progresse à une vitesse variable de telle sorte que des sujets d'un groupe d'un âge donné, peuvent présenter divers stades évolutifs.

Dans la deuxième décade, on ne retrouve que quelques îlots épars et l'anatomo-pathologiste est bien embarrassé pour établir l'étiologie de cette dégénérescence graisseuse du pancréas. Il a alors raison de ne point se compromettre en avançant la maladie fibro-kystique du pancréas, sur la seule donnée des altérations morphologiques.

INTESTINS

Environ 10 à 15 % des enfants fibro-kystiques sont nés porteurs d'une occlusion intestinale due à l'accumulation de sécrétions visqueuses à un niveau quelconque de l'intestin.

Le site habituel de l'occlusion est l'ileum terminal, mais l'on rencontre des occlusions à tous les niveaux du jéjunum et du colon descendant.

Dans les cas ordinaires, l'ileum terminal est rétréci et contient une substance grenue, ferme, grisâtre.

En amont, on retrouve une anse iléale distendue contenant des mucosités extrêmement visqueuses de couleur marron.

Toujours plus en amont, enfin, les mucosités sont mélangées de matières fécales si l'enfant a été alimenté.

En aval, du segment obstrué, l'intestin est hypoplastique par absence de fonction.

Quelques cas ont été diagnostiqués, à tort, comme hypoplasie primitive du colon. L'anse contenant les mucosités est d'ordinaire extrêmement dilatée, hypertrophique, dans plusieurs cas, elle aboutit à la formation d'un volvulus.

L'occlusion accompagnée de volvulus peut avoir lieu tard dans la vie intra-utérine, c'est l'ileus méconial anté-natal. Dans quelques cas, le volvulus aboutit à une occlusion de la lumière intestinale, par formation d'une zone de tissu de granulation, engendrant ainsi un segment atrétique, ceci tend à avoir lieu (à un niveau plus haut) que dans le cas de l'ileus méconial.

Environ 25 % de tous les cas d'atrésie congénitale de l'intestin ont lieu par ce mécanisme. C'est dire l'importance dans tout cas d'atrésie intestinale d'effectuer les tests diagnostics de la mucoviscidose sur le sujet ainsi que sur les collatéraux.

La péritonite méconiale peut se voir dans l'ileus méconial ou dans l'atrésie intestinale. Elle est due à la perforation de l'intestin (dans la vie intra-utérine) in utero. Elle peut être localisée ou généralisée. Le méconium lâché dans le péritoine a tendance à se calcifier.

Chez les enfants plus âgés, une occlusion intestinale similaire, peut avoir lieu par l'accumulation des sécrétions, on l'a appelée "iléon méconial tardif".

LE FOIE

Le foie peut être atteint selon deux modalités bien différentes. La première de ces modifications est semblable à celle retrouvée au niveau du pancréas. Dans la plupart des cas, à tous les âges, il y a des foyers de lésion peu étendus souvent sous-capsulaires au niveau desquels les canalicules biliaires sont distendus par des concrétions éosinophiles. Les canalicules semblent avoir proliféré et sont entourés de tissu fibreux.

Chez un petit nombre d'enfants, parmi les plus âgés, la plupart au delà de cinq ans, cette altération est suffisamment étendue et intense pour avoir une traduction clinique importante.

Le mérite revient à William BLANC pour la description de cette cirrhose poly lobulaire. Les zones périportales sont larges

fibrotiques, bordées de plusieurs canalicules contenant des sécrétions en rétention, et se rejoignent entre elles pour former une cirrhose lobulaire étendue. Les "moulages" des canalicules biliaires sont soit éosinophiles soit imprégnés de pigment biliaire. Les zones fibrotiques, circonscrivent des nodules composés de plusieurs lobules hépatiques, et dans lesquels l'architecture lobulaire normale persiste. Les cellules hépatiques peuvent y retenir leur apparence normale.

Les manifestations cliniques sont celles d'obstruction portale avec hypersplénisme, anémie et varices oesophagiennes.

Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique sont pour la plupart normaux. Une splénectomie peut être entreprise pour guérir l'anémie de même un shunt porto-cave peut être nécessaire pour avoir raison de l'hémorragie massive des varices oesophagiennes.

Une dégénérescence graisseuse du foie due à une malnutrition sévère fut décrite dans les premiers protocoles d'autopsie de cas non traités. On la voit peu chez les sujets ayant suivi une thérapeutique diététique appropriée et dont la maladie a suivi un bref cours terminal.

Dans les années récentes, les mesures thérapeutiques poussées se sont traduites par une plus longue survie, et par la prolongation de la phase terminale de la maladie durant laquelle l'état nutritionnel se détériore, et une dégénérescence graisseuse du foie peut en résulter.

Cette lésion peut enfin se surajouter à celle de la cirrhose ci-dessus décrite.

PATHOLOGIE (suite)

La Vésicule Biliaire est parfois atrophiée et contient une substance muqueuse, ou ferme, pale ambrée, ressemblant grossièrement à de la gélatine et revêtant un aspect histologique semblable à celui des sécrétions retenues dans les canalicules pancréatiques ou biliaires. Elle ne contient pas de bile, il n'y a point, que l'on sache, une traduction clinique de cette lésion anatomique.

Les GLANDES SALIVAIRES à sécrétion muqueuse montrent une dilatation kystique de leurs canaux excréteurs ainsi qu'une fibrose interstitielle. Elles évoquent le pancréas.

Les GLANDES MUQUEUSES de l'arbre trachéobronchique et des voies aériennes supérieures semblent sécréter en profusion un mucus qui peut distendre les glandes et leurs canaux.

Ce mucus apparaît déjà dans les coupes histologiques systématiques et peut être mis en évidence par des procédés histo-chimiques spéciaux. Les glandes présentent des signes d'hyper-sécrétion.

Ces sécrétions doivent, en quelque sorte, être anormales puisque l'action combinée de la production de mucus et de l'activité ciliaire est ineffective. La majorité des décès dans la maladie fibrokystique du pancréas résultent de l'infection pulmonaire chronique.

La lésion initiale consiste en un blocage des bronches par un produit mucopurulent à commencer par les bronches de petit calibre plus tard suivies par les bronches principales.

Cette obstruction bronchique résulte en une dilatation marquée des alvéoles dont les parois peuvent parfois céder pour former des bulles d'emphysème.

Les parois bronchiques s'épaississent par suite de l'inflammation chronique et les alvéoles adjacentes sont souvent atteintes d'un processus pneumonique chronique.

Dans une faible proportion de cas, l'obstruction est si complète qu'elle suffit à produire l'atélectasie d'un segment voire même d'un lobe.

Avec la progression de ce processus, tout un lobe peut se transformer en cavités purulentes avec çà et là quelques alvéoles atelectatiques éparses. Ces alvéoles sont souvent consolidées par un processus pneumonique.

Parmi les complications de cette bronchite obstructive, on cite le pneumothorax spontané, l'emphysème médiastinal, une difformité du thorax, l'hémoptysie et le coeur pulmonaire.

Les tentatives pour déterminer l'anomalie du mucus bronchique ont été jusqu'ici infructueuses.

Plusieurs concepts pathogéniques ont été proposés, que nous exposerons ci-après.

Le contenu bronchique est fait surtout de débris cellulaires provenant de leucocytes nécrosés et de bactéries et formant une masse visqueuse épaisse ou caséeuse.

Les germes de surinfection ont d'ordinaire un pouvoir pathogénique réduit. Le staphylocoque, le pseudomonas aérogénosa et le colibacille prédominent.

Il a été avancé par plusieurs que le mucus bronchique était trop visqueux pour remplir ses fonctions.

Une autre possibilité serait que le mucus ayant un contenu salé élevé favoriserait la croissance de staphylocoque.

Aucune méthode n'a été jusqu'ici préconisée, pour le prélèvement du mucus, non mélangé à du matériel purulent, afin de trancher ce problème de façon objective.

Les voies respiratoires supérieures sont aussi atteintes. On observe d'ordinaire une sinusite chronique. L'hypersecrétion des glandes muqueuses naso-pharyngées est similaire à celle au niveau de l'arbre trachéo-bronchique.

L'otite moyenne est cependant non fréquente et la sinusite purulente est rare. Quelques enfants souffrent de polypes nasaux récurrents avec allergie nasale qui semblent être le résultat d'une rhinite allergique ainsi qu'à d'une sinusite de même nature.

Les GLANDES DE BRUNNER au niveau du duodénum, présentent une lésion similaire à celle des glandes de la muqueuse respiratoire

avec dilatation des glandes et de leurs conduits par un mucus d'apparence anormale.

Que cela fût une réaction physiologique à l'hyperacidité anormale du contenu duodénal ou que ce fût l'expression directe d'une déficience ou anomalie enzymatique, n'est encore point élucidé.

Le mucus élaboré par les glandes de BRUNNER contribue au contenu duodénal, où l'on a isolé une mucopolysaccharide de structure anormale.

Les GLANDES SEREUSES ne montrent point de lésion histologique, leur produit de sécrétion est cependant anormal, témoignant d'une teneur en électrolytes élevée.

On a pu y discerner des altérations des granules cytoplasmiques grâce au microscope électronique.

Une concentration d'électrolytes élevée a été démontrée au niveau de la sueur. On a retrouvé par la suite, au niveau du produit de sécrétion des glandes salivaires séreuses et des glandes lacrimales une teneur élevée en Na, K et Cl.

Il y a quelque preuve de l'hyperacidité du suc gastrique. Ceci peut être dû en partie à la non neutralisation par le défaut de reflux duodénal alcalin.

On a retrouvé des ulcères duodénaux dans 4 cas sur 9, venant à la table d'autopsie après l'âge de dix ans.

Un ulcère peut être dû à l'hyperacidité du contenu duodénal ou à une anomalie du mucus élaboré par les glandes de BRUNNER ou encore à la combinaison des deux.

L'attention a été attirée depuis 10 années par l'auteur finlandais HIRVONEN sur l'anormale fréquence de l'association emphysème-ulcère gastro-duodénal. Depuis lors, maints travaux ont confirmé cette fréquence. Toutefois, aucune hypothèse pathogénique n'est venue justifier une telle corrélation et le rôle tour à tour invoqué de l'hypercapnie, de l'anoxie, voire du terrain psychosomatique a suscité des prises de position contradictoires.

Depuis quelques années, une autre perspective de recherches s'est fait jour qui semble devoir être fructueuse. Elle concerne les rapports entre mucoviscidose et broncho-emphysème d'une part, entre mucoviscidose et ulcère gastro-duodénal d'autre part. Plusieurs auteurs ont même noté la coexistence de ces deux affections chez des sujets atteints de mucoviscidose. Mais il n'apparaît pas que les auteurs qui ont consacré des études statistiques à cette association

pathologique aient considéré le trouble biologique en question comme un élément susceptible de rapprocher les deux entités morbides (1)

La coexistence de la mucoviscidose avec le broncho-emphysème d'une part, l'ulcère gastro-duodénal d'autre part a été établie peu de temps après qu'eut été constatée la fréquence de l'association emphysème-ulcère. Ce trouble biologique peut donc être considéré comme un élément capable de rapprocher ces deux entités. Une enquête menée parmi 115 emphysémateux étudiés au moyen du test de la sueur a montré l'existence d'une différence considérable entre le pourcentage des ulcéreux parmi les emphysémateux à test de la sueur positif et négatif (22 % contre 1, 3 %). L'association de l'emphysème et de l'ulcère traduit sans doute deux expressions d'une même tare génétique entraînant à la fois la sclérose des glandes muqueuses des appareils respiratoire et digestif (1).

Nous n'avons jusqu'ici cité que les lésions pathologiques primitives que l'on trouve surtout au niveau des seules glandes exocrines. On retrouve cependant d'autres lésions secondaires au niveau de la plupart des organes.

Elles sont pour la plupart le résultat d'une carence nutritionnelle, secondaire à l'insuffisance pancréatique, à la physiologie pulmonaire perturbée par suite de l'emphysème obstructif ou enfin aux effets secondaires toxiques des médicaments administrés.

Parmi les lésions secondaires à l'insuffisance pancréatique, on peut citer la myopathie généralisée de la carence en tocophénol (Vitamine E), la diathèse hémorragique due à la malabsorption de la vitamine K, la métaplasie squameuse pavimenteuse de la carence en vitamine A et la carence nutritionnelle généralisée.

On a signalé de rares cas où l'hypoprotéïnémie prédominait avec oedèmes de carence protidique, enfin des cas rares de rachitisme.

L'hypolipémie, l'hypocholestérolémie en particulier, sont d'observation courante dans la maladie et peuvent contribuer aux retards pubertaires observés. Ils peuvent aussi expliquer que l'on ne retrouve point chez les enfants plus âgés quelque signe d'athérome de l'aorte.

L'emphysème obstructif, chronique peut résulter en des complications telles que le pneumothorax spontané, l'emphysème du médiastin, l'hémoptysie ou même un emphysème.

(1) Etienne BERNARD, Lucien ISRAEL, M. M. DEBRIS
Presse Médicale 14 avril 1962, 70 n° 18

Il peut aussi donner lieu au 'cœur-poumon" et à l'ostéo-arthropathie pulmonaire. Il contribue enfin, par quelque moyen au développement de lésions oculaires.

Les lésions iatrogènes comportent : la coloration jaune des os plats, et le noircissement des dents, attribué à l'antibiothérapie par les tétracyclines.

Enfin, on peut observer des lésions de toxicité médicamenteuse au niveau du foie et des reins.

oOo

ASPECTS PATHOGENIQUES NOUVEAUX

Les modifications de contrôle de la sécrétion des glucoprotéines du mucus, considérées comme un facteur pathogénique possible dans la maladie fibro-kystique du pancréas. :

La maladie fibro-kystique du pancréas est une maladie systémique (de système) des glandes muqueuses qui secrètent dans cette affection un mucus plus visqueux que lors des conditions normales. Le mucus des canaux pancréatiques a, dans cette maladie, une tendance plus grande à être en rétention et à former des concrétions, obstruant ainsi les voies d'écoulement et aboutissant à des altérations secondaires d'atrophie de la glande exocrine.

La découverte que les fibro-kystiques montrent une concentration élevée d'électrolytes dans leur sueur, salive, et peut être dans les sécrétions lacrimales suggère fortement que dans cette maladie nous puissions aussi retrouver des anomalies congénitales d'autres glandes exocrines.

Il doit être toutefois relevé qu'il y a preuve que les glandes salivaires et les glandes sudoripares produisent, en plus de leur sécrétion propre, des glycoprotéines semblables à celles du mucus et il semble justifiable de se demander si les altérations de la sécrétion d'électrolytes dans la sueur et la salive ne dépendent point ou n'ont point de rapport avec des modifications possibles de ces glycoprotéines.

Il semble donc que la viscosité des mucosités et leur tendance à précipiter soit fonction d'altérations chimiques spécifiques de leurs constituants (Z. DISCHE, C. PALLAVICINI, L.D., CIZEK, S, CHIEN)

Aussi serait-il particulièrement intéressant de déterminer quelles altérations caractéristiques de la structure chimique du mucus ont lieu dans la maladie fibro-kystique du pancréas.

Les travaux de Z. DISCHE, C. PALLAVICINI, L. J. CIZEK, S. CHIEN et ceux de I. WERNER ont mis en évidence, dans divers mu-

cus, des glycoprotéines à fraction glucidique, très similaires, dans certains cas même identique à celle découverte auparavant dans les substances des groupes sanguins.

Ce glucide est composé d'un hexose (surtout galactose) d'une hexosamine, de fructose et d'un dérivé de l'acide neuraminique qui, chez l'homme s'est révélé identique au dérivé N acétylé de l'acide sialique.

Cette glycoprotéine constitue la majeure partie protéique et glucidique du mucus, elle est probablement responsable de ses propriétés physico-chimiques. Ceci semble être confirmé par les travaux récents de GIBBONS qui compara les propriétés physico-chimiques de deux glycoprotéines isolées, à partir de la glaire muqueuse cervicale des bovins à celles de mucus obtenu de sujets atteints de la maladie fibro-kystique du pancréas.

Dans le but d'étudier les altérations du mucus ayant lieu dans la maladie fibro-kystique du pancréas, il est nécessaire d'obtenir du mucus à partir d'organes particulièrement atteints sans toutefois être contaminés par le produit d'infection surajoutée.

Ces conditions semblent être réalisées dans le liquide duodénal tel qu'il représente surtout un mélange des sécrétions pancréatiques et hépatiques, deux organes plus ou moins sévèrement affectés par la maladie.

On peut assumer qu'il n'est point contaminé par la surinfection bactérienne.

Les études faites sur la composition chimique des glycoprotéines obtenues à partir du liquide duodénal dans les laboratoires de CHIEN et de ceux de DI SANT AGNESE montrent une grande hétérogénéité de ces glycoprotéines.

Le fractionnement par l'éthanol permet la séparation de deux glycoprotéines différant par la composition de leur fraction glucidique.

Une glycoprotéine précipitée par 67 % d'éthanol contenait 1 Hexose (galactose) 2 hexosamines (glucosamine et galactosamine) en quantités presque égales alors que la glycoprotéine non précipitée par 67 % Ethanol contenait galactose, mannose et glucosamine en quantités égales et des traces de galactosamine.

Le rapport fucose / Hexosamine, dans les deux glycoprotéines toutefois, était d'environ 0,50 ce qui est bien plus élevé que dans n'importe quelle autre glycoprotéine isolée à ce jour à partir de plasma ou tissu humain.

Les deux glycoprotéines diffèrent dans leur fraction glucidique surtout par leur contenu en acide sialique plusieurs fois plus élevé dans la glycoprotéine la plus soluble.

Un fractionnement plus poussé de ces deux glycoprotéines par l'Ethanol, donne naissance à des sous fractions différant également dans leur contenu d'acide sialique.

La fraction contenant le moins d'acide sialique est parmi les moins solubles, précipitant à 50 % d'éthanol.

Pour l'analyse chimique des glucides dans les glycoprotéines du liquide duodénal il est nécessaire de les séparer de la bile par précipitation au moyen d'un mélange d'Ethanol et de Benzène à parties égales.

Dans le mucus d'enfants non atteints de maladie fibro-kystique du pancréas ce précipité dissout complètement dans l'eau distillée, chez les enfants fibro-kystiques, toutefois une grande partie de ce précipité n'est point soluble dans l'H₂O

Le glucide dans ce résidu insoluble représente 1/3 à 1/2 des glucides totaux du liquide duodénal.

En comparant la composition des glucides totaux du liquide duodénal des sujets atteints de maladie fibro-kystique du pancréas, à celle de témoins il n'y a point de différence sensible.

Des différences très caractéristiques apparaissent si nous considérons la constitution des glucides dans telle ou telle fraction éthanol et les glucoprotéines insolubles. Ces dernières contiennent une proportion de fucose beaucoup plus grande que dans toute autre fraction obtenue à partir de témoins. Leur teneur en acide sialique est identique ou même moindre que celle trouvée dans la fraction la moins soluble précipitant par l'Ethanol à 50 %

La proportion de glucides dans cette dernière fraction et dans la solution du résidu soluble est de loin plus grande que celle observée dans la fraction à moindre teneur en acide sialique, chez les témoins.

Dans la maladie fibro-kystique du pancréas donc, nous avons dans le liquide duodénal un excès de la fraction glycoprotidique à moindre teneur en acide sialique.

De plus la teneur de cette glycoprotéine insoluble en fucose est moins élevée que dans n'importe quelle autre fraction, chez les sujets témoins.

Ces altérations des glucides dans les glycoprotéines du mucus chez les sujets atteints de maladie fibro-kystique du pancréas semblent avoir une signification particulière, en ce sens que l'acide sialique et le fucose constituent des groupements terminaux et l'on peut supposer qu'ils siègent à la surface de la molécule de glycoprotéine, déterminant par ce fait ses propriétés physico-chimiques.

L'acide sialique est supposément attaché à la carcasse glucidique par son groupement carboxylé de façon à ce que la charge négative de son groupement carboxylé Coo^- puisse contribuer à l'hydrophilie de la molécule protéique.

Le fucose, par contre peut, on le suppose, être situé de telle manière à tourner son groupement méthyl CH_3 + hydrophobe vers la surface de la molécule, tendant ainsi à repousser l' H_2O

Cette situation concorde et peut expliquer la viscosité de la solution de glycoprotéine ainsi que sa tendance à la dénaturation.

On peut donc suggérer que la lésion élémentaire dans la maladie fibro-kystique du pancréas consiste en une incapacité des glandes muqueuses à produire des glycoprotéines normales où les groupements terminaux, respectivement fucose et acide sialique sont situés correctement.

Cette anomalie congénitale portant sur la structure des glycoprotéines du mucus peut être due à un système enzymatique défectueux, lequel système serait responsable de la synthèse de ces glycoprotéines.

La maladie fibro-kystique du pancréas serait donc un autre exemple de maladie moléculaire.

Une autre possibilité serait celle d'une anomalie portant sur la régulation de la production de cette glycoprotéine.

On peut en effet glaner dans la littérature médicale cette notion que le mucus intestinal ainsi que la glaire muqueuse cervicale subissent des altérations quant à leur teneur en glucides, sous l'effet des stimulations hormonale et nerveuse.

Ces modifications portent sur leur teneur en fucose et en acide sialique.

Ainsi WERNER et ODIN souligne les modifications dans la composition de la fraction glucidique des glycoprotéines de la glaire muqueuse pendant la grossesse et lors des diverses étapes du cycle menstruel, démontrant ainsi clairement l'influence hormonale (voir tableau II et III).

TABLEAU II et III

Influence des facteurs fonctionnels sur les divers constituants de la fraction glucidique des glycoprotéines du mucus cervical.

MATERIEL	FUCOSE		
	Hexosa- mine	Acide sialique	Galactose
1 - Mucus obtenu 14e jour du cycle	0,43	-	0,42
2 - Mucus recueilli à des phases diverses du cycle	0,28	0,78	0,39
3 - Glaire muqueuse de grossesse.	0,30	0,76	0,50
4 - Glaire muqueuse de grossesse extraite par 0,005 N Cl H à 40 C	0,52	1,21	0,73

Tableau d'après WERNER et ODIN

Composition des glucides, des glycoprotéines du mucus iléal avant et après stimulation par acétyl choline.

	Hexosa- mine	Fucose	Acide sialique
Avant stimulation	9,3	2,1	-
Après stimulation	10,8	3,7	4,2

Dans le tableau ci-dessus, WERNER démontre les effets de la stimulation par acétyl choline sur la muqueuse intestinale comme en témoignent les modifications dans la composition de la fraction glucidique des glycoprotéines du mucus.

Les effets de la stimulation hormonale et nerveuse pourraient être directs, portant sur l'activité des ferments contribuant à la synthèse glycoprotéidique, ou encore indirects en modifiant le taux de sécrétion des mucosités.

Ce fut FARBER en 1903 qui souligna que des modifications des propriétés de mucus étaient à l'origine de la maladie fibro-kystique du pancréas et pouvaient en expliquer la pathogénie. Il suggère aussi qu'un déséquilibre entre les stimulations sympathique et parasympathique pouvait aussi avoir un rôle pathogénique.

Récemment ROBERTS suggéra qu'un excès de stimulation du parasympathique suivie d'une déplétion de la glande exocrine pourrait jouer un rôle important dans la maladie. A l'appui de cette hypothèse, il mentionne le fait que les granulations sécrétrices dans les acini pancréatiques et ceux des glandes sous-maxillaires sont en nette régression lors de la maladie fibro-kystique du pancréas.

ETUDE CHIMIQUE DES GLYCOPROTEINES DE LA
SOUS-MAXILLAIRE DANS LA MALADIE
FIBRO-KYSTIQUE DU PANCREAS

Plusieurs études menées par CHERNICK et BARBERO, dans leurs laboratoires ont démontré une altération de la sécrétion salivaire de la glande sous-maxillaire chez les malades fibro-kystique.

Ils ont récemment poussé plus loin leur étude de la fraction glycoprotidique de la salive, dans un ultime essai d'identifier plus spécifiquement les modifications ayant lieu dans la maladie.

La salive fut prélevée après stimulation physiologique réflexe et montra les résultats suivant pour 10 sujets atteints de maladie fibro-kystique du pancréas, confrontés avec 10 sujets témoins, quant au contenu en Fucose, acide Sialique, Hexosamine et en Nitrogène.

SUJETS ATTEINTS DE MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DU PANCREAS	SUJETS Contenu nitrogène ≥ 0,2 mg/ml	TEMOINS Contenu nitrogène < 0,2 mg/ml
Fucose F = 84,1 (45,0 - 140,4)	F = 21,6 (12,1-32,4)	F = 15,7
Acide Sialique S = 46,7 (19,1-86,4)	S = 43,7 (27,4-64,5)	S = 9,3
Hexosamine H = 118,4 (62,7 - 116,5)	H = 68,4(50,4-108,1)	H = 24
S / F = 0,29	S / F = 1,07	S / F = 0,32

La salive prélevée après stimulation parasymphathomimétique montra des résultats comparables sans diminution du rapport S / F

La différence marquée entre les deux groupes quant au rapport S/F après stimulation physiologique réflexe, indique une altération de la fonction sécrétrice de la glande sous-maxillaire dans la maladie fibro-kystique du pancréas.

De plus la variation proportionnelle de ce rapport sous stimulation parasympathomimétique et d'autres facteurs indiquent que la modification de la concentration en fucose n'explique pas à elle seule, le processus physiopathologique incriminé dans la maladie.

oOo

FRACTIONNEMENT ET ANALYSE DES SECRETIONS

TRACHEO - BRONCHIQUES DANS

DANS LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DU PANCREAS

1 - CHERNICK et BARBERO étudièrent les sécrétions trachéo-bronchiques obtenues par aspiration bronchoscopique de sujets fibro-kystiques ainsi que de malades atteints de dilatation des bronches et trouvèrent une similitude de composition, exception faite des corps solides totaux.

Les deux types de sécrétions contiennent 5 - 10 % d'un acide désoxyribonucléique (D. N. A.) de structure indéterminée, ce qui donna lieu à la suggestion qu'il y aurait une forte réaction entre ce D. N. A. et les protéines non spécifiques, de façon à produire un milieu "visqueux".

2 - Ce point de vue a été récemment réaffirmé par LIEBER-MANN qui rapporte aussi la notion d'une résistance de ces sécrétions aux ferments les plus protéolytiques mais non à la D. N. A. - Se surajoutée.

On suggère actuellement que la protéine mère dérive de celle exprimée normalement par le poumon et que le D. N. A. est le produit des leucocytes polymorphonucléaires, peut être aussi des endotoxines bactériennes.

A l'appui de cette proposition, il fut procédé au fractionnement d'un crachat de fibro-kystique au stade terminal et à lésions pulmonaires étendues, qui expectorait environ 100 grammes par jour.

On traita le précipité par électrophorèse au moyen de "gel acrylamide" selon la méthode des "disques". La flore microbienne comprenait, entre autres, le staphylocoque doré, mais non le pseudomonas aëroginosa.

Après lavages intensifs à l'eau et au méthanol, environ la moitié du poids sec du crachat (corps solides) fut recouvrable sous la forme d'une poudre insoluble au Ph d'origine 6,4 mais qui était 90 % soluble dans une solution normale d'hydroxide d'ammonium, y formant une solution visqueuse.

La portion soluble et non dialysable du crachat avait une faible viscosité et consistait surtout en sérum albumine et en mucopolysaccharide soluble "neutre".

La précipitation à partir de la solution ammoniacale au moyen d'acide acétique dilué donna lieu à une substance qui contenait 13 % de D.N.A. mais dont la teneur en cytosine et thymine était 3 - 4 fois plus élevée. L'uracil et par conséquent le R.N.A. y étaient absents.

L'addition d'un sel de baryum précipita la masse de D.N.A. et donna lieu à deux fractions solubles.

L'analyse chimique et l'identification du D.N.A. isolé ainsi et de la protéine, ainsi que l'électrophorèse par "gel acrylamide" suggèrent fortement que la composante protidique de la poudre insoluble trouve son origine dans le poumon même et qu'elle est relativement non contaminée par la séralbumine.

ANOMALIE DES ELECTROLYTES DANS LA SUEUR DES FIBRO-KYSTIQUES

La découverte en 1953 par DI SANT'AGNESE et collaborateurs que le Cl Na, et à un moindre degré le K étaient augmentés de façon marquée et constante dans la sueur, et la salive de sujets fibro-kystiques, ouvrit la voie de la recherche et de l'expérimentation quant aux multiples aspects de cette maladie.

Cette découverte eut 4 répercussions importantes :

1 - D'un point de vue théorique, elle permit enfin de voir que la M.F.K. du P. était en réalité une maladie généralisée où toutes les glandes exocrines étaient affectées, quelles soient ou non à sécrétion muqueuse.

2 - Du point de vue de la génétique, elle confirma la nature héréditaire de la maladie et fournit un moyen de dépister au moins quelques hétérozygotes.

3 - Elle fournit une explication de la susceptibilité accrue des fibro-kystiques à la chaleur estivale, en élucidant le mécanisme physiopathologique.

4 - La répercussion la plus importante, enfin, est l'application pratique de cette découverte, qui donna naissance à un test diagnostic : le test de la sueur, en usage universel, comme le moyen le plus simple et le plus dépendable, pour faire un diagnostic positif de la maladie fibro-kystique du pancréas.

Les résultats initiaux ont été par la suite amplement confirmés par la grande majorité des auteurs. Ces résultats ont été résumés par VINK et BARBERO.

La majorité des auteurs performant le test de la sueur, sur la

sueur recueillie au niveau de zones localisées à la surface du corps. Cependant GOCHBERG et COOKE aux U.S.A. et HENNEQUET et coll. en France, ont étudié la concentration en électrolytes dans la sueur globale, et ont retrouvé les mêmes résultats, confirmant la différence existant entre les sujets fibro-kystiques et les sujets témoins, quant à la teneur en électrolytes de la sueur.

Chez les sujets présentant la forme clinique manifeste de la maladie, on n'apprécie généralement point que l'anomalie de la sueur revêt 2 aspects distincts.

Non seulement y retrouve-t-on des niveaux élevés de Cl et de Na, mais il y a aussi une absence de réponse physiologique au stress normalement retrouvée chez les sujets sains, qui sont eux capables de diminuer l'excrétion d'électrolytes dans leur sueur, en réponse à un stress (climat chaud, restriction salée, ou administration de corticostéroïdes).

Cette incapacité des fibro-kystiques de retenir les électrolytes dans la sueur, en réponse à un stress, constitue un des traits uniques de la maladie.

Il est intéressant de noter que les sujets homozygotes porteurs du gène de la maladie, présentent ces deux traits anormaux, quant à la fonction de leurs glandes sudoripares.

Les sujets hétérozygotes peuvent présenter seulement des niveaux anormalement élevés d'électrolytes dans leur sueur, mais ils ont conservé la capacité de diminuer l'excrétion de Cl et de Na dans leur sueur en réponse à un stress.

Il y a donc en d'autres termes, des preuves que le patrimoine génétique puisse affecter la réponse de l'individu aux situations de "stress", et peut être même expliquer quelques unes des multiples variations de la maladie, quant au degré d'atteinte de l'un ou l'autre des organes lésés, ou à la gravité du tableau clinique.

L'un des aspects les plus passionnants, et aussi des plus controversés, des études récentes, pour la plupart basées sur l'application du "test de la sueur", est celui de l'expérimentation poursuivie simultanément, partout dans le monde : en France, en Angleterre, en Allemagne, et aux U.S.A.

Elles tendent toutes à relier la maladie fibro-kystique du pancréas, telle qu'elle est connue à l'âge pédiatrique, d'une part, à certaines affections pulmonaires chroniques, gastro-intestinales, et autres désordres métaboliques, fréquents, d'autre part,.

Valeur diagnostique du test de la sueur chez les sujets HOMOZYGOTES

La concentration d'électrolytes dans la sueur, chez les sujets à forme manifeste de la maladie fibro-kystique, est entièrement différente de celle retrouvée chez les individus normaux.

Le "test de la sueur" est donc à juste titre la pierre angulaire du diagnostic de la maladie, c'est le test le plus simple et le plus dépendable. Sa valeur diagnostique est indubitable chez les sujets homozygotes.

Ce test ne fait point intervenir la fonction pancréatique, contrairement à la plupart des autres tests employés, aussi donnera-t-il des résultats positifs, même dans les cas où le pancréas n'est point atteint.

Un niveau de Cl supérieur à 60 mEq / l dans la sueur à l'âge pédiatrique, est un critère majeur de diagnostic de la maladie FK du P.

Des chiffres entre 50 et 60 mEq / l sont très évocateurs de la maladie.

Les valeurs du Na sont voisines, quoique légèrement plus élevées.

On doit toutefois noter ceci :

1 - les taux de Cl sont plus dépendables que ceux de Na.

2 - La méthode de stimulation de la sueur doit être prise en considération : celle préconisée par E. BERNARD en France, est fortement conseillée, une autre consiste en la stimulation des glandes sudoripares, par iontophorèse d'une substance cholinergique, elle est préconisée par GIBSON et COOKE.

3 - Un test de sueur positif est suffisant pour porter le diagnostic de la maladie à l'âge pédiatrique, à condition qu'il vienne confirmer un état clinique suggestif et évocateur.

Un test de sueur (+) isolé, chez des individus totalement asymptomatiques, peut indiquer seulement que le sujet est porteur du gène sans pour cela en être atteint.

4 - Une insuffisance surrénalienne non traitée peut entraîner une concentration élevée d'électrolytes dans la sueur.

Valeur diagnostique du test de la sueur chez les sujets dits HETERO-ZYGOTES

Comme le montrent les études de DI SANT'AGNESE, en 1953, et les études de différents auteurs résumées en notre tableau (études 1, 2, 3 et 4) ainsi que les travaux de SCHWACHMAN, les électrolytes dans la sueur, sont augmentés de façon significative dans une proportion respectable et statistiquement valable, de parents d'enfants atteints de la maladie.

Des résultats similaires ont été obtenus par l'application du test de la sueur aux collatéraux, asymptomatiques, des cas index. Seuls ANDERSON et FREEMAN, d'Australie semblent avoir des résultats contradictoires. Une explication possible réside en l'emploi de leur méthode de (provocation) de la sueur : en effet, ils employèrent chez leurs sujets, une dose variable de mécholyl, selon l'âge des enfants ce qui peut être expliquerait l'anachronisme.

De plus, KOCH, observe une différence marquée, dans la concentration électrolytique de la sueur, provoquée par de fortes doses de Mécholyl, entre des parents de fibro-kystiques et des adultes témoins sains.

On en conclut, qu'à l'heure actuelle, la balance penche en faveur de l'opinion qui soutient que les électrolytes de la sueur peuvent être augmentés au dessus des normes dans une proportion significative de parents et collatéraux de sujets atteints de maladie FK du P. comparés à des sujets témoins, sains, du même âge.

Il apparaît donc de ces faits, que contrairement aux homozygotes, l'augmentation des électrolytes dans la sueur, n'est point un trait constant de la maladie, chez les hétérozygotes.

Le test de la sueur chez ceux-là, ne constitue donc qu'un procédé d'investigation et d'étude.

Il n'est point à utiliser, pour porter conseil en matière de génétique.

NIVEAUX D'ELECTROLYTES DANS LA SUEUR D'ADULTES SAINS TEMOINS, D'ADULTES BRONCHITTIQUES CHRONIQUES,
DE PARENTS D'ENFANTS FIBROKYSTIQUES

ETUDE ET TRAVAUX AUTEURS	METHODE	Chiffres et Limite de Normale		GROUPE "A"--Adultes Témoins				Gr. "B" Adultes + Bronchitiques chroniques				Gr. "C" - Parents de fibrokystiques		
		Cl	Ila	Age	Nombre de Sujets	Pourcentage avec chiffres anormaux		Age	Nombre de Sujets	Pourcentage avec chiffres anormaux		Age	Nombre de Sujets	Pourcentage avec chiffres anormaux
1. Di Sant'Agnese et Coll.	Thermale	50	-	18-80	117	2 - 5 %		21-80	24	20 %		22-45	97	15 %
2. Smaller et Hsia	Sac en plas- tique	50	50	Adulte	34	6 %		-	-	-		Adulte	76	25 %
3. Koch et Coll.	Sac en plas- tique	60-70	70-80	20-34	45	2 - 8 %		18-56	35	37 %		21-51	37	32 %
4. Karlsh et Tarnoky	Sac en plas- tique	65	80	15-70	55	9 %		15-69	74	35 %		23-48	19	47 %
5. Peterson	Thermique	70	-	18-50	96	0 %		-	56	18 %		-	-	-
6. Etienne Bernard et Israël	Intraderno : "Fisostone"	50-55	-	15-70	159	3 %		15-70	136	34 %		-	-	-
7. Anderson et Freeman	Intraderno : "Meholyl"	-	60	20	100	37 %		-	-	-		20	100	39 %

ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS

DU TEST DE LA SUEUR CHEZ 595 ADULTES

(200 témoins, 190 broncho-emphysèmes)
(160 diabétiques, 45 pneumothorax spontanés)

Les précisions récentes concernant le test de la sueur permettent de retenir comme valeur de discrimination le chiffre de 60 mEq de chlore par litre. En deca aucune anomalie préférentielle n'est constatée, au delà on note une fréquence particulière d'affections broncho-emphysémateuses de pneumothorax spontanés, d'ulcèreux et de diabétiques. Argument en faveur de la mucoviscidose sous sa forme hétérozygote.

C'est ainsi que l'existence de rapports entre mucoviscidose et bronchite chronique a été soutenue par DI SANT 'AGNESE, et WOOD, SMOLLET et HSIA, KOCH et coll. KARLISH et TARNOKY, PETERSON, ETIENNE BERNARD, ISRAEL et DEBRIS, BOUCHER et coll. KOCH devait par ailleurs retrouver une corrélation entre ulcères gastro-duodénaux et anomalie sudorale, ETIENNE BERNARD, ISRAEL et DEBRIS devaient la retrouver à leur tour et mettre également en évidence un nombre élevé de test de la sueur anormaux chez les porteurs de pneumothorax spontanés.

Enfin l'existence d'un nombre important de tests de la sueur élevés chez les diabétiques adultes devait être notée par ISRAEL, CHIMENES, DEBRIS et KLOTZ et confirmée ensuite par KOCH, UHRY, PANZRAM et HOLSTEIN cependant qu'une corrélation entre mucoviscidose et diabète des parents était retrouvée par CHARLES et KELLEY.

Ces faits, s'ils s'avèrent exacts, conduisent à admettre que la mucoviscidose, responsable sous sa forme homozygote de la fibrose kystique du pancréas chez l'enfant, est capable, chez les sujets hétérozygotes pour le gène - de prédisposer à une assez grande variété de manifestations pathologiques, quel que soit par ailleurs le mécanisme que les auteurs invoquent.

Toutefois la réalité de ces corrélations soulève le problème de la valeur diagnostique du test de la sueur et de ses relations avec la mucoviscidose.

Il est assez difficile de répondre de façon définitive. On sait que certaines affections, telles le diabète insipide et l'insuffisance surrénale sont capables d'augmenter l'excrétion salée sudorale. En dehors d'elles toutefois, on n'a pas décelé jusqu'à présent de conditions pathologiques susceptibles de la faire varier de façon permanente. Par contre, les adultes chez lesquels on décèle un test de la sueur élevé présentent fréquemment d'autres stigmates individuels ou familiaux de mucoviscidose de sorte que la corrélation semble très probable.

Les auteurs ont soumis à une étude statistique les résultats obtenus par le test de la sueur chez 595 adultes comprenant 200 témoins, 190 broncho-emphysémateux, 45 sujets atteints de pneumothorax spontané et 160 diabétiques. Il en résulte que la limite supérieure de la normale, en ce qui concerne le chlore sudoral, doit être située, dans le cadre de leur technique, à 60 mEq. Cette étude confirme, avec $P \leq 0,001$ que 20 % des bronchites chroniques et des pneumothorax, et 25 % environ des diabètes sont, chez l'adulte, en rapport avec la mucoviscidose. Ces résultats sont discutés en fonction des données de la littérature.

CONCLUSIONS

La pathogénie de la mucoviscidose dans ses manifestations multiples est inconnue puisque la tare génétique n'a encore point été identifiée, cependant,

1 - De récentes études de la concentration électrolytique de la sueur, montrent une différence fondamentale entre les sujets homozygotes et les sujets hétérozygotes du gène de la maladie, quant à la réponse physiologique au stress, du Na et du Cl dans la sueur.

On suggère que la différence du patrimoine génétique puisse expliquer certaines variations présentées par le syndrome, quant au degré de l'atteinte des organes lésés et au tableau clinique.

2 - La mise en évidence récente d'une mucoprotéine de structure chimique anormale, aisément dénaturée et rendue insoluble, dans le liquide duodénal des malades fibro-kystiques, nous met sur la trace de la pathogénèse. Si, en effet, une composition chimique anormale est retrouvée pareillement au niveau de toutes les sécrétions mucoïdes de l'organisme, l'altération du milieu physico-chimique ambiant pourrait être responsable de la précipitation irréversible des mucoprotéines anormales au niveau d'organes tels que le pancréas, foie, et bronches, mettant ainsi en branle le cortège des signes cliniques.

3 - L'étude des sécrétions bronchiques de malades fibro-kystiques suggère un lien possible entre le taux d'électrolytes au niveau de certaines sécrétions exocrines et les propriétés du mucus dans cette maladie.

Ces études tendent à prêter au Na et au Ca, un rôle important quant aux propriétés physico-chimiques du mucus dans la mucoviscidose.

Vu le **Président de Thèse**

Vu le **Doyen de la Faculté**

Professeur E. BERNARD

Professeur G. CORDIER

Vu et **Permis d'imprimer**

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Tableau I - Emprunté à Di Sant AGNESE

DI SANT'AGNESE & coll. - 1960

Cystic fibrosis of the pancreas.
J. Amer. Med. Ass. (172 : 135)

DI SANT'AGNESE - 1955

Fibrocystic disease a the pancreas. Current
on pathogenesis & Diagnosis- Pediatrics (15 : 583)

DI SANT'AGNESE & D.H. ANDERSEN - 1959

Cystic fibrosis of pancreas in joing adults.
Ann. Intern. Med. (50 : 1321)

BERNARD E., L. ISRAEL & M. DEBRIS - 1961

Etude sur le rôle de la mucoviscidose comme facteur
étiologique dans les bronchites chroniques de l'adulte.
J. Franc. Med.Chir.Thor. 25(3) : 447

STEINBERG A. & D. BROWN - 1960

On the incidence of cystic fibrosis of the pancreas'.

GOODMAN, H.O. & S.C. REED - 1952

Heredity of fibrosis of the pancreas. Possible mutation
rate of the gene
Amer. J. Hum. Genet. 4: 59

HSIA, D.Y.Y. - 1959

In born errors of metabolism. Year book publisches
Chicago Ill. p.198

FANCONI, G., VEHLINGER & C. KNAUER - 1936

Das colliaksyndrom bei angeborener zystischer pancreas
fibromatose und bronchiektasien
Wien Med. Wschr. 86 : 753

ANDERSEN D.H. - 1938

Cystic fibrosis of the pancreas its relation to coeliac disease.
Amer. J. Dis. Child. 56 : 344

HARPER M.H. - 1938

Congenital steatorrhea due to pancreatic defoet
Arch. Dis. Child. h. 13 : 45

SCHWACHMAN H. & coll. - 1955

Mucoviscidosis
Ad. Anc. Pediat. 1 : 249

BODIAN M. - 1952

Fibrocystic disease of the pancreas.

DI SANT AGNESE, P.A. & coll. - 1953

Abnormal composition of sweat électrolytes in cystic fibrosis.
Pédiatric 12 : 549

DI SANT AGNESE P.A. & Coll. - 1958

Saliva, tears, of duodenal contents in cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics 22 : 507

DI SANT AGNESE P.A. - 1959

Recent observations on pathogenesis of cystic fibrosis of pancreas
Pediatrics 24 : 313

DI SANT AGNESE, P.A. Z. DISCHE & A. DANIL CZENKO - 1957

Physicochemical differences of mucoproteines in duodenal fluid of patients with cystic fibrosis of pancreas of controls. Clinical aspects.
Pediatrics : 19 : 252

CHERNICK, W.S. & G.J. BARBERO - 1959

Composition of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis & bronchiectasis
Pediatrics 24 : 739

HUANG, N.N. & Coll. - 1961

The flora fo the respiratory tract of patients with cystic fibrosis
J. Pediat. 59 : 512

III

LANDING, B.H. - 1964

Communication personnelle

DISCHE Z. & coll. - 1959

Arch. biochem. Biophys. 84 : 205

DISCHE Z. & coll. - 1959

Pediatr. 29 : 75

ODIN L. - 1955

Acta Chem. Scand. 9 : 1235

GIBBONS R.A. - 1959

Biochem. J. 13 : 209

ROBERTS G.B.S. - 1959

Lancet 11 - 964

KARLISH A.J., & A.L. TARNOKY - 1961

Mucoviscidosis of chronic lung disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 54 : 980

BERNARD E.L., ISRAEL & M. DEBRIS - 1962

Chronic bronchitis & Mucoviscidosis.
Amer. Rev. Respir. Dis. 85 : 22-24

BERNARD E.L., ISRAEL & M. DEBRIS - 1960

Bronchites chroniques & mucoviscidose : le test de la sueur
P. Med. 68 : 1691

KOCH E. - 1961

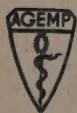
Ulcus pepticum beider erblichen erwachsenen mucoviscidose.
Med. Welt. 40 : 2033

ISRAEL L. & coll. - 1961

Mucoviscidose & diabète
Ann. Endocr. 22 : 31

ISRAEL L. & M.M. DEBRIS - 1963

Etude statistique des résultats du test de la sueur chez 595 adultes.
(Presse Médicale 1963 : 52 : 2483- 2485)



8 RUE DANTE - PARIS V° -